

Interdisziplinäre Therapieplanung beim metastasierten Mammakarzinom

R. Würstlein, A. König, M. Bardenhewer,
C. Gehring, C. Göss, N. Harbeck

Brustzentrum, Klinik und Poliklinik für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Universitätsklinikum, München

*MBC – Interdisziplinäre Behandlung –
Netzwerk – AGO Empfehlungen – ABC Konferenz*

gynäkologische praxis 40, 485–494 (2016)
Mediengruppe Oberfranken –
Fachverlage GmbH & Co. KG

■ Einleitung

Die überwiegende Mehrheit der primären Mammakarzinompatientinnen wird in Deutschland heute in zertifizierten Brustzentren behandelt. Die durchschnittliche Heilungsrate beträgt hier 85% über 10 Jahre. Dahingegen verläuft das metastasierte Mammakarzinom weiterhin letal mit einer medianen Überlebenszeit von 2–3 Jahren (▶ Abb. 1) [1].

Laut den Zahlen des Robert Koch-Instituts (www.rki.de) starben 2008 in Deutschland über 17.000 Patientinnen und Patienten an einem metastasierten Mammakarzinom. Gleichzeitig berichten die betreuenden (Gynäko-)Onkologen bei immer mehr Patientinnen über Überlebenszeiten von mehreren Jahren mit teilweise bis zu 10 und mehr Therapielinien, und dies über lange Zeiträume bei guter Lebensqualität.

Bei singulären Metastasen liegen in Einzelfällen Erfahrungen mit einer dauerhaften Krankheitsfreiheit oder einer stabilen Erkrankung vor. Dies liegt an der immer individuelleren Diagnostik und Therapie, die wir den Patientinnen heute anbieten können, verbunden mit einer steigenden Erfahrung mit Langzeitüberlebenden und einer zunehmenden Breite an therapeutischen Möglichkeiten bei den verschiedenen Brustkrebs-Subtypen. Hier wird insbesondere beim HER2-positiven Subtyp durch die Hinzunahme neuer Substanzen die Überlebenszeit optimiert. Neue Substanzen wie Immuntherapien öffnen neue Wege.

■ Symptome und Abklärung

Symptome wie Verschlechterung des Allgemeinzustands aber auch spezifische Symptome wie Knochenschmerzen, Oberbauchschmerzen, Belastungsdyspnoe, therapieresistenter Husten oder neurologische Ausfälle im Rahmen der Nachsorge sind zu jedem Zeitpunkt nach Abschluss der adjuvanten Behandlung im Rahmen der Nachsorge Erstanzeichen für eine Metastasierung. Sie deuten auf die häufigsten Metastasen-Lokalisationen (Knochen, Lunge, Leber, Gehirn) hin.

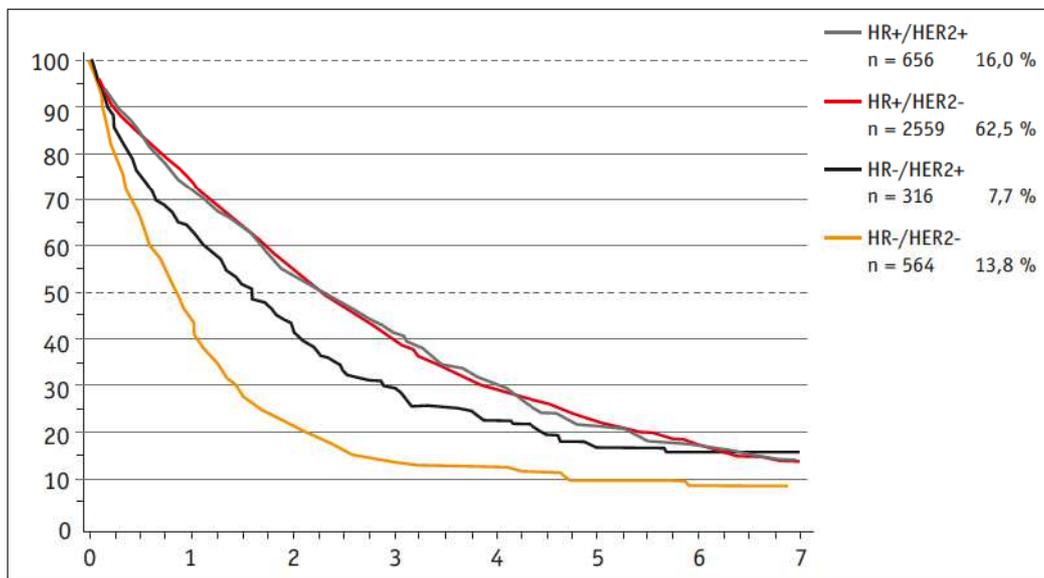


Abb. 1 | Gesamtüberleben ab Metastase nach HR/HER2 (Diagnosejahr ≥ 2001 , $n = 4095$)

Über die o. g. möglichen Symptome muss die Patientin im Rahmen der Nachsorge aufgeklärt werden. Denn immer wieder sehen wir Patientinnen mit ossärer Metastasierung, die teilweise Jahre nach der Erstbehandlung über längere Zeit z. B. beim Orthopäden ohne Kenntnis der Anamnese wegen chronischer Schmerzen behandelt werden.

Haut- und Lymphknotenmetastasen werden oft im Rahmen der routinemäßigen Nachsorgeuntersuchungen gefunden. Obwohl in der Nachsorge nicht empfohlen, führen Tumormarkerveränderungen oder bildgebende Veränderungen bei asymptomatischen Patientinnen ebenfalls zur erweiterten Abklärung. In seltenen Fällen werden die Metastasen bei anderen Behandlungen (z. B. Thromboseabklärung, Versorgung einer pathologischen Fraktur, ZNS Ausfälle) erstdiagnostiziert und dann weiter abgeklärt.

Bei entsprechendem Verdacht erfolgt eine sorgfältige Anamnese und klinische Gesamtuntersuchung sowie ein komplettes Re-Staging mit Bildgebung (CT-Thorax und CT-Abdomen sowie Knochenszintigramm bzw. in Einzelfällen PET-CT) ergänzt von einer aktualisierten lokalen Befun-

derhebung (Mammographie/Sonographie) und Laborevaluation inklusive Tumormarkerbestimmung als möglicher Parameter zur Verlaufskontrolle.

Zum Ausschluss eines benignen Zufallsbefundes, eines zweiten Primärkarzinoms und zur Re-Evaluation der therapeutisch relevanten Tumorbiologie (Östrogen- und Progesteronrezeptor, HER2-Status) sollte immer – sofern klinisch vertretbar – eine Re-Biopsie aus der Metastase vor Therapiebeginn erfolgen: Dadurch ändern sich die medikamentösen Therapieoptionen bei jeder 5.–10. Patientin. Die heute zur Verfügung stehenden Methoden der interventionellen Radiologie ermöglichen dies komplikationsarm und ohne relevanten Zeitverlust.

Die Re-Biopsie von Metastasen stellt ein Beispiel für die Voraussetzung eines interdisziplinären Netzwerks dar: (Gynäko-)Onkologen, Radiologen, interventionelle Radiologen, Pathologen, Nuklearmediziner, Strahlentherapeuten, chirurgische und onkologische Experten müssen bei der metastasierten Mammakarzinompatientin zusammenarbeiten, um zeitnah die relevanten Maßnahmen und den bestmöglichen Therapieansatz zu veranlassen.

■ Interdisziplinäre Behandlungsplanung, Leitlinien

Da die o. g. Disziplinen Kernleistungserbringer der Brustzentren sind, werden die Fälle bei metastasiertem Mammakarzinom zunehmend in die Fallkonferenzen eingebracht, um nach (interdisziplinärer) Diagnostikplanung ein individuelles, interdisziplinäres Behandlungskonzept zu erarbeiten und dieses im Therapieverlauf immer wieder zu prüfen oder sequentiell zu ergänzen (► Abb. 2).

Außerhalb von Zentren muss diese interdisziplinäre Kooperation ggf. auch sektorübergreifend im ambulanten Bereich erbracht werden. Die onkologischen und teilweise auch gynäko-onkologischen Praxen verfügen hier ebenfalls über effiziente Netzwerkpartner.

Obwohl nach eigenen Erhebungen ca. 80% der Brustzentren in den interdisziplinären Konferenzen (in der Regel wöchentlich) metastasierte Patientinnen vorstellen, ist hier ein einheitliches und verpflichtendes interdisziplinäres (wie bei der prä- und postoperativen Planung) Konzept nicht zwingend vorgesehen. In der aktuellen Matrix des Erhebungsbogens von OnkoZert für zertifizierte Brustzentren nach DKG/DGS (www.onkoZert.de) werden lediglich jährlich die Fallbesprechungen bei Lokalrezidiv/Metastasierung, die endokrine Therapie bei der firstline Metastasierung und eine Follow-up Dokumentation von Rezidiven, Zweitmalignomen und Metastasen verlangt (Stand 02/16). Selbst bei Studien werden nur die Primärfälle berücksichtigt. Dies liegt sicher an einer besseren Vergleichbarkeit von standardisierten Parametern beim Primärkarzinom, aber auch an der onkologischen Grundeinstellung der beim einzelnen Therapeuten liegenden Behandlungsplanung, die derzeit in Änderung begriffen ist. Nur die interdisziplinäre, aktuelle und dokumentierbare Behandlungsentscheidung und dann die individuelle Adaptation auf die Patientin können im Sinne einer personalisierten Medizin die Behandlungsqualität in der Metastasierung und damit das Überleben verbessern. Dieser Lernprozess hat – im Gegensatz zu den letzten 10 Jahren – Eingang in die (gynäko-)onkologische Praxis gefunden und wird

auch seitens der Patientinnen und Angehörigen sowie der Zuweiser und Mitbehandler (z. B. Hausärzte) zunehmend eingefordert, z. B. im Rahmen von Zweitmeinungsberatungen in großen Praxen oder Zentren.

Einen großen Beitrag dazu liefern auch öffentlich einsehbare Empfehlungen wie die von der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (AGO) veröffentlichte Leitlinie (www.ago-online.de), die beispielsweise im Jahr 2016 dem Thema metastasiertes Mammakarzinom 5 Kapitel gewidmet hat. Darüber hinaus findet die Kenntnis der internationalen Therapieempfehlung ABC (Advanced Breast Cancer) eine zunehmende Verbreitung bei Ärzten, aber auch unter Patientinnen. Dies liegt unter anderem an der sehr aktiven Teilnahme von Patientenvertretern im ABC Konsensuspanel, das 2013 und zuletzt im November 2015 im Rahmen einer mehrtägigen Konferenz in Lissabon unter Leitung von Dr. Fatima Cardoso getagt hat. Deutschland ist im Konsensuspanel vertreten durch Prof. Nadia Harbeck (München) und Prof. Christoph Thomssen (Halle/Saale) sowie durch die Vertreter deutscher Selbsthilfen (R. Haidinger, D. Schmitt). Zusätzlich war ein deutsches Expertengremium anwesend, das zweijährig diese zunehmend verbindlichen Abstimmungsergebnisse aus deutscher Sicht diskutiert und publiziert [2, 3]. Der ABC ist in Analogie zu den St. Gallen Empfehlungen beim Primärkarzinom ein internationaler Konsensus zur Bestandsaufnahme und Wertung moderner Therapieoptionen für das fortgeschrittene Mammakarzinom.

Die Therapieplanung beim metastasierten Mammakarzinom erfolgt interdisziplinär und berücksichtigt auch zunehmend lokale Behandlungsmethoden (chirurgische/radiologische Intervention, Strahlentherapie). Eine kontinuierliche Abstimmung mit der Patientin und ihrem Umfeld ist Grundvoraussetzung.

Die individuelle Behandlungsplanung berücksichtigt die Therapieziele Lebensverlängerung, Linderung tumorbedingter Beschwerden (Symptome) und den langfristigen Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit und einer guten Lebensqualität.



Abb. 2 | Individualisierte Tumorthherapie

Dabei spielen folgende Faktoren eine therapieentscheidende Rolle:

- Patientin: Menopausenstatus, biologisches Alter, Komorbiditäten und Komedikationen, Allgemeinzustand, Symptome (Remissionsdruck), bisheriger Krankheitsverlauf, Vortherapien und progressionsfreie Zeiten, Umfeld, Therapiewunsch (Radikalität, Therapieziel)
- Tumor: Lokalisation und Menge von Metastasen, tumorbiologische Eigenschaften (Re-Biopsie: Diagnosesicherung, Hormonrezeptorstaus, HER2-Status), Dynamik der Tumorerkrankung

Daraus ergeben sich dann folgende Behandlungsansätze: medikamentös, chirurgisch, strahlentherapeutisch, radiologisch (interventionell), supportiv und palliativ.

Die individuelle Therapieplanung steht dabei immer im Vordergrund, die S3-Leitlinie [4] und die jährliche AGO Empfehlung bilden die Grundlage der Behandlungsplanung. Dabei bedeutet individualisierte Therapie hier so viel wie nötig und dabei so wenig wie möglich.

Es gibt nur wenige Faktoren, die evidenzbasiert als prädiktiv für einen Behandlungserfolg in der metastasierten Situation gelten: Menopausen-

status und Hormonrezeptoren für die endokrine Therapie beim rezeptorpositiven Mammakarzinom sowie HER2-Status für eine HER2-gerichtete Therapie beim HER2-positiven Karzinom. Neben der subjektiven, klinischen und bildgebenden Verlaufskontrolle werden außer konventionellen Tumormarkern (insbesondere CEA und CA-15-3) und organspezifischen Laborwerten (wie Bilirubin und Transaminasen bei Lebermetastasen) derzeit neue Marker wie zirkulierende Tumorzellen (und deren Tumoreigenschaften) in Studien erforscht (z. B. DETECT). Der prognostische Wert zirkulierender Tumorzellen im Blut (CTC) ist bereits belegt.

Zu definieren bleiben in der metastasierten Situation validierte Parameter zur Messung des Behandlungserfolgs sowie die Berücksichtigung von Wirkung und Nebenwirkungsprofil bezüglich der Lebensqualität und der dazu nötigen Dokumentation. Dies wird von Patientenseite zunehmend eingefordert, um Nutzen (z. B. Verlängerung des progressionsfreien Intervalls) gegen die dafür in Kauf zu nehmenden Nebenwirkungen abwägen zu können. Seitens ABC wird empfohlen, das Follow-up Intervall bei Metastasierung im Sinne eines Re-Stagings auf 2–4 Monatsintervalle bzw. 2–4 Therapiezyklen zu basieren, ebenso z. B. die Bildgebung des Gehirns nur in speziellen Situationen und bei Symptomatik als Basisuntersuchung durchzuführen.

Ein weiterer Punkt ist, dass das biologische Alter der Patientinnen oft subjektiv-iatrogen als zu hoch eingeschätzt wird: Der Konsensus weist auf die dringende leitliniengerechte Therapienotwendigkeit von metastasierten Patientinnen auch nach dem 60./70. Lebensjahr bei steigender Gesamtlebenserwartung und zunehmenden Therapieoptionen hin. Dies ist wichtig für die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Hausärzten, (Gynäko-)Onkologen und ggf. geriatrischen Experten oder Pflegediensten.

Grundvoraussetzung für alle Therapieentscheidungen ist das interdisziplinäre Team von in der medikamentösen und lokalen Therapie erfahrenen (Gynäko-)Onkologen, Strahlentherapeuten, Radiologen und Nuklearmedizinern (inklusive

Intervention z. B. CT gestützter Punktion oder lokalen Verfahren an Leber, Gehirn, Knochen), Pathologen und Palliativmedizinern. Voraussetzung für ein effektives Netzwerk rund um die Patientin sind darüber hinaus Spezialisten aus den Bereichen supportive Versorgung, Pflege, Physiotherapie und Rehabilitation, Ernährungs- und Komplementärmedizin, Psychoonkologie, Sozialdienst und Seelsorge. Auch die Beratung durch die Selbsthilfen und der Informationsaustausch zwischen den Patientinnen z. B. durch Internetforen spielen hier eine wichtige Rolle.

Eine Abstimmung erfolgt insbesondere bzgl. Ko-Medikationen auch mit der Apotheke und der klinischen Pharmakologie, supportiv mit der Transfusionsmedizin und beratend mit der Humangenetik. Grundvoraussetzungen sind ein gut und schnell funktionierendes Labor und zunehmend auch ein spezialisierter OP aufgrund der spezifischen Anforderungen im Interventionsfall.

Neue Therapieoptionen, die zuerst oft in Form von Studien angeboten werden und von denen insbesondere metastasierte Patientinnen zunehmend profitieren, sind weitere Bausteine für eine zukunftsorientierte Medizin und setzen eine gut funktionierende Studienkultur der Praxis, der Klinik oder des Zentrums voraus.

Heute werden solche interdisziplinären Netzwerke sowohl im ambulanten onkologischen Sektor als auch sektorübergreifend und in den Kliniken in Form von Onkologischen Zentren zusammengeschlossen. Durch die vorhandene Expertise verschiedenster Behandlungspartner besteht insbesondere bei zunehmend komplexen Fällen wie z. B. Patienten mit hohen Komorbiditäten (z. B. Dialyse, Z. n. Transplantation, Multiple Sklerose etc.) und bei zunehmenden Ko-Malignomen ein großer Vorteil. An wenigen Standorten in Deutschland wird diese Expertise, meist universitär, in Form von CCCs (Comprehensive Cancer Center) gebündelt, um dort z. B. durch strukturierte Biobanken und Spezialisten die erforderliche translationale Forschung (vom Labor in die Klinik) zu gewährleisten und damit neue Erkenntnisse rasch in die Klinik zum Nutzen vieler Patienten zu überführen. Die Versorgungs-

forschung ist hier eine junge Disziplin, die den Prozess begleitet. Die Netzwerke sind bei immer komplexeren Studienprotokollen Voraussetzung für den Erhalt einer führenden onkologischen Forschungsrolle in Deutschland.

Um eine optimale Behandlung und ein gutes Nebenwirkungsmanagement zu ermöglichen, arbeiten wir heute noch mit weiteren Behandlungspartnern eng zusammen. Dies umfasst nahezu das gesamte Spektrum der Medizin. Als Beispiele können Augenheilkunde (Wechselwirkung mit antihormoneller Medikation; neurologische Abklärung), Plastische Chirurgie (Defektdeckung bei exulzierenden Befunden), Dermatologie (Nebenwirkungsmanagement wie z. B. Nagelveränderungen, Hand-Fuß-Syndrom und allergische Reaktionen), Kardiologie (Herzfunktion unter z. B. HER2-gerichteter Therapie), HNO (Schleimhautnebenwirkungen), Zahnmedizin/Kieferchirurgie (Kieferosteonekrose unter Knochensubstanzen wie Bisphosphonaten oder Rank-Ligand Antikörpern), Neurologie und Neurochirurgie (zunehmendes Auftreten von Hirnmetastasierung), Traumatologie/orthopädische Onkologie (Frakturen und Frakturprophylaxe bei Knochenmetastasen) und Thorax- und Viszeralchirurgie (Metastasenresektionen) genannt werden.

■ Lokale Therapieverfahren

Die folgenden Therapieverfahren seien als Beispiele für interdisziplinäre Therapieansätze und für die Wichtigkeit der Sequenzplanung von lokalen und systemischen Therapien genannt und sind im Kapitel „Besondere Situation und Lokalisation in der metastasierten Situation“ der AGO zu finden.

Lokale Therapieverfahren bei Lebermetastasen: Hier stehen neben der chirurgischen R0-Resektion, die eine gute Leberfunktion mit einzelnen resektablen Metastasen voraussetzt, die regionale Chemotherapie, die regionale Radiotherapie (Verfahren wie SIRT, Radiochemoembolisation) und thermoablative Verfahren wie RFA, LITT zur Verfügung. Voraussetzungen für die Anwendung einer solchen lokalen, invasiven Maßnahme sind

die bildgebend oder histologisch gesicherte limitierte Metastasierung, ein Ansprechen auf die in der Regel zuvor gegebene Systemtherapie und eine stabile Tumorgesamtsituation sowie die Option der systemischen Weiterbehandlung und Stabilisierung nach Lokaltherapie.

Ähnliche Methoden stehen auch bei der Behandlung von Lungen-/Pleurametastasen zur Verfügung, ergänzt von Punktions- und Drainage- sowie neuen Pleurodese-Verfahren, die insbesondere bei symptomatischen Patientinnen (50% aller metastasierten Mammakarzinompatientinnen entwickeln Pleuraergüsse) nach Ausschluss anderer Erguss-Ursachen und zytologischer Sicherung eingesetzt werden, auch hier ist die medikamentöse Erhaltungstherapie nötig.

Ein weiteres Beispiel für die interdisziplinäre Zusammenarbeit sind Hirnmetastasen, die eine steigende Inzidenz (bis zu 40% der metastasierten Patientinnen) v.a. in bestimmten Subtypen haben und nach wie vor einen ungünstigen Prognosefaktor abgeben, auch wenn die mediane Überlebenszeit mittlerweile bei über einem Jahr liegt. Neben neurochirurgischen Verfahren werden gemeinsam mit Chirurgen und Strahlentherapeuten Verfahren wie Ganzhirnbestrahlung (ggf. mit Radiosensitizern), stereotaktische Radiochirurgie und stereotaktische fraktionierte Bestrahlung in Kombination mit systemtherapeutischen Verfahren eingesetzt. Bei speziellen Kollektiven ist sogar ein primärer medikamentöser Ansatz sinnvoller als ein lokales chirurgisches oder strahlentherapeutisches Verfahren und umgekehrt. Dies hängt ganz besonders auch von der Symptomatik der Patientin ab und wird immer auch durch supportive Maßnahmen wie z. B. Cortisongabe ergänzt.

■ Medikamentöse Therapie

Wir wissen, dass bestimmte Subgruppen mit einem erhöhten Auftreten von Metastasen (z. B. Hirnmetastasierung ist häufig bei HER2-positiven oder triple-negativen Mammakarzinomen, Knochenmetastasen bei rezeptorpositiven Luminal A/B-Typen) und unterschiedlichem Therapieansprechen und Überlebensraten korrelieren. Die Forschung

widmet sich diesem Thema mit der Entwicklung spezifischer diagnostischer (z. B. ER-spezifischem PET-CT bei hormonrezeptorpositiven Viszeralmetastasen) und therapeutischer Methoden.

Das Rückfallrisiko in den ersten Jahren nach Ersterkrankung ist größer bei geringem Alter, fortgeschrittenen Tumorstadium, undifferenziertem Tumortyp G3, negativem Hormonrezeptorstatus, triple-negativem Karzinom und positivem HER2-Status.

Auch die Therapiestrategien in der medikamentösen Therapie des Mammakarzinoms orientieren sich an der sogenannten Tumorbiologie (► Abb. 3).

In den letzten Jahren wurden für alle Subgruppen neue Substanzen in das Portfolio der Behandlungsoptionen zugelassen. Auch hierzu finden Sie die wichtigen Therapiestrategien bei der Medikamentenwahl unter www.ago-online.de.

Die am besten bekannte und wirksamste zielgerichtete Therapie des Mammakarzinoms ist die endokrine Therapie in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus. Sie ist damit die Therapie der Wahl in der metastasierten Situation, außer es liegt eine Resistenzentwicklung oder eine akut lebensbedrohliche Situation mit hohem Remissionsdruck vor. Abhängig vom Menopausenstatus und der vorherigen (adjuvanten) Therapie stehen Tamoxifen, steroidale und nichtsteroidale Aromataseinhibitoren, Fulvestrant und seit 2012 bei der postmenopausalen Patientin die Kombination aus nicht steroidalem Aromataseinhibitor und dem m-TOR Inhibitor Everolimus (Afinitor) zur Verfügung. Die Hinzunahme von Everolimus zur Antihormontherapie zeigt in der Metastasierung einen signifikanten und deutlichen Effekt im progressionsfreien Intervall mit einem Trend auch im Gesamtüberleben. Dies gilt für viele der neu zugelassenen Substanzen der letzten 2–3 Jahre und setzt den Trend der verlängerten Lebenszeit trotz Metastasierung fort. CDK 4/6 Hemmer wie Palbocicidib (*Ibrance*) werden das Behandlungsspektrum auch bei uns in Kombination mit Fulvestrant oder Aromatasehemmer ab der ersten Therapielinie erweitern. Die endokrine Therapie wird sequentiell bis zum nächsten Progress eingesetzt.

Beim triple-negativen Mammakarzinom – ebenso wie als Kombinationspartner bei der zielgerichteten Therapie oder bei hohem Remissionsdruck oder nach Versagen einer endokrinen Therapiesequenz – bleibt die Chemotherapie Therapie der Wahl, insbesondere bei symptomatischen Patientinnen. Die Berücksichtigung des therapeutischen Index (Verhältnis Wirkung zu Nebenwirkung) erhält eine zentrale Rolle im Patientengespräch. Die Wahl der Therapie berücksichtigt vorherige Chemotherapien und deren progressionsfreie Intervallzeiten und individuelle Toxizitäten ebenso wie das biologische Patientenalter, Begleiterkrankungen und vorhandene Organtoxizität. Metaanalysen zeigen, dass bei taxan- und anthrazyklinnaiven Patientinnen die Monoanthrazyklin- bzw. Taxantherapie die erste Wahl darstellt, nach entsprechender Vortherapie die Monotherapie mit einer der beiden Einzelsubstanzen. Kombinationschemotherapien führen zwar zu einer erhöhten Ansprechrate, aber mit deutlich erhöhter Toxizität. Für die first-line-Therapie liegen hier Empfehlungen für Doxorubicin, Epirubicin, pegyliertes liposomales Doxorubicin, Docetaxel und Paclitaxel vor, außerdem für nab-Paclitaxel, Capecitabine, Eribulin oder Vinorelbine. Eine zugelassene Kombinationstherapie in der first-line ist auch Bevacizumab mit Paclitaxel oder Capecitabine, wobei die Taxankombination eine bessere Wirksamkeit (PFS) gezeigt hat. Therapiedauer und Zyklenzahl sollte individuell an Wirksamkeit und Toxizität angepasst werden. Neben der Wiederentdeckung älterer bekannter Substanzen wie Platin oder Navelbine wurden in den letzten Jahren auch neue Chemotherapeutika wie nab-Paclitaxel (*Abraxane*) oder Eribulin (*Halaven*) zugelassen.

Wesentliche Veränderungen hat es in den letzten zwei Jahren durch drei neue Zulassungen beim HER2-positiven, metastasierten Mammakarzinom gegeben:

Neben den Monosubstanzen Trastuzumab oder Lapatinib in der Kombination mit Chemotherapie oder endokriner Therapie stehen jetzt die Kombination von Trastuzumab und Lapatinib, die Kombination von Taxan plus Trastuzumab plus Pertuzumab (*Perjeta*) (als first-line-Therapie)

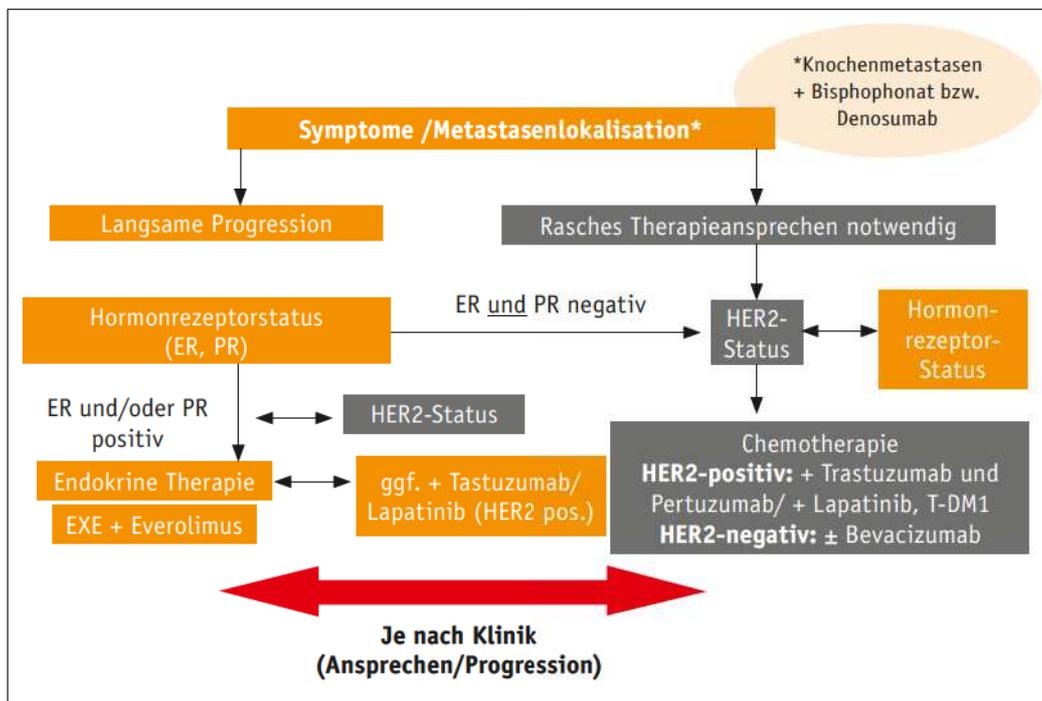


Abb. 3 | Therapiestrategie beim metastasierten Mammakarzinom nach Zulassungsstatus 07/2016

und die Substanz T-DM1 (*Kadcyla*) nach vorheriger Taxan- und Trastuzumabhaltiger Therapie aufgrund verbesserter Wirksamkeit beim progressionsfreien Intervall und eines Überlebensvorteils zur Verfügung. Hier sind ab Zeitpunkt der Erstmetastasierung onkologische Überlegungen zur Therapiesequenz im weiteren Verlauf obligat, um alle Substanzen an der richtigen Stelle zulassungsgerecht einzusetzen. Eine mögliche Sequenzfolge zeigt ► Abb. 4 [5].

Darüber hinaus bieten in allen Bereichen laufende Therapiestudien auch in Deutschland oft die Chance auf einen zusätzlichen Therapieschritt durch neue Substanzklassen.

In Ergänzung zur hier dargestellten systemischen Tumorthherapie werden bei Knochenmetastasen immer knochenspezifische Substanzen wie Bisphosphonate oder Rank-Ligand-Antikörper (Denosumab [*Xgeva*]) eingesetzt, um Folgekomplikationen der ossären Metastasierung (Fraktur, Schmerzen, Hyperkalzämie) zu vermei-

den. Diese Substanzen stehen oral, intravenös und subkutan zur Verfügung. Bei symptomatischen Knochenmetastasen oder bei Gefahr von Nervenläsion oder Fraktur muss zudem die orthopädische Stabilisierung und Strahlentherapie erwogen werden. Ergänzt werden die Optionen durch Radionuklidtherapieverfahren und Schmerz Einstellung.

Unter Berücksichtigung der o. g. Grundsätze kann jeder Patientin eine individualisierte Therapie anhand des tumorbiologischen Subtyps, unter Berücksichtigung des bisherigen und zu erwartenden Nebenwirkungsspektrums, der Applikationsform (wöchentlich versus dreiwöchentlich; oral versus i. v.) und des Remissionsdrucks (Mono- versus Kombinationstherapie) angeboten werden. Bei allen neuen Therapiesubstanzen ist die Berücksichtigung des Nebenwirkungsspektrums von Bedeutung. Die neuen Substanzen zeigen gerade für die (Gynäko-)Onkologie neue Nebenwirkungsbereiche wie Pneumonitis, Stoffwechsel- und Hautveränderungen sowie Stomatitis. Daraus

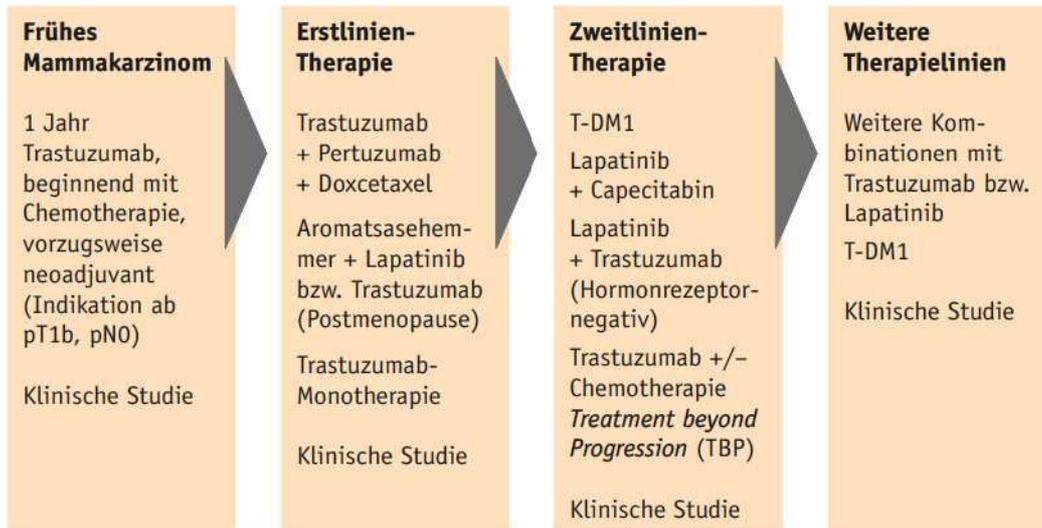


Abb. 4 | Therapie beim HER2-positiven Mammakarzinom (basierend auf AGO- sowie ABC2- und ESMO-Empfehlungen)

ergeben sich ebenfalls neue interdisziplinäre Zusammenarbeiten und Lernprozesse im Nebenwirkungsmanagement (Prophylaxe und Therapie). Dies gilt auch für die neuen Applikationsformen wie orale oder subkutane Gaben. Daher müssen diese neuen Substanzen ebenso wie alle neuen onkologischen Therapeutika unter engmaschiger onkologischer Überwachung eingenommen und ggf. ein entsprechendes Nebenwirkungsmanagement eingeleitet werden. Gerade bei den neuen oralen Substanzen erleben wir leider immer wieder, dass statt der Einleitung individueller Gegenmaßnahmen die Medikamente einfach abgesetzt werden, damit aber auch die Wirksubstanz in der metastasierten Gesamtsituation fehlt. Gleiches gilt auch für den Einsatz der Supportivmedikation (Antiemese, Neutropenieprophylaxe o. ä.), die ebenfalls immer wieder durch die Patientin oder extern abgesetzt wird, und dann in der Praxis oder Klinik ein erschwertes Patientenmanagement fortgeführt werden muss.

■ Fazit für die Praxis

Aufgrund neuer diagnostischer Methoden (Re-Biopsie von Metastasen, Bildgebung, Tumorsubtypi-

sierung) und interventioneller Verfahren (Radiofrequenzablation, stereotaktische Bestrahlung) sowie eines Trends zu mehr Metastasen Chirurgie steigt beim metastasierten Mammakarzinom der Bedarf an einer zentralen Koordination der interdisziplinären Netzwerkpartner und an teils sektorübergreifender Versorgung zwischen Hausärzten, niedergelassenen Fachärzten und Klinikbereich. In einer Art Lotsenfunktion wird hier der ergänzende Einsatz spezialisierter Pflegekräfte international gefordert. Ob in einer Klinik-, Netzwerk- oder Telefonkonferenz: Wir alle sollten diesen interdisziplinären Beitrag zu einer onkologischen Qualität auf höchstem Niveau leisten. Dies erfordert letztlich auch seitens der Patientin ein Verständnis für den dafür nötigen Zeit- und Abstimmungsbedarf, der das optimalste Behandlungskonzept und damit ein verbessertes Überleben in der metastasierten Situation gewährleisten soll.

■ Zusammenfassung

Die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms wird zunehmend zu einer interdisziplinären Herausforderung dieser, in der Regel leider immer noch tödlich verlaufenden, Erkrankung.

Längere Krankheitsverläufe durch zunehmend diagnostische und therapeutische Behandlungsplanungen bedeuten längere Behandlungszeiten, denn dank neuer Therapieoptionen und eines umfassenden Studienangebots steigen progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben. Der Erhalt einer möglichst hohen Lebensqualität setzt eine gute Verträglichkeit und ein gutes Nebenwirkungsmanagement sowie eine umfassende Berücksichtigung der familiären, sozialen und auch sozioökonomischen Gesamtsituation des Netzwerks der Patientin voraus. Das interdisziplinäre Netzwerk der Behandelnden ist Voraussetzung für ein optimales, individualisiertes Therapiekonzept. Erstmals beim Advanced Breast Cancer Konsensus (ABC1) in Lissabon 2011 und dann vertieft beim ABC2 2013 und ABC3 2015 wurden internationale Empfehlungen zur Diagnose und Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms ausgesprochen, was in Deutschland in den jährlich aktualisierten AGO Empfehlungen (www.ago-online.de) bereits umgesetzt wird.

Würstlein R, König A, Bardenhewer M,
Gehring C, Göss C, Harbeck N:
Interdisciplinary approach in MBC

Summary: Treatment of metastatic breast cancer, an unfortunately still mostly fatal disease, is increasingly becoming an interdisciplinary challenge. Longer courses of disease due to more carefully scheduled diagnostic and therapeutic measures cause longer therapy durations. Novel therapeutic and trial options lead to longer progression-free and overall survival. Good tolerability and sufficient side effect management as well as consideration of family life and social and financial circumstances are prerequisites for maintaining a good quality of life. An interdisciplinary network of all therapy partners is essential for an optimal individualized therapy concept in metastatic breast cancer. For the first time, international guidelines for diagnosis and treatment of metastatic breast cancer were published at the Advanced Breast Cancer Consensus, ABC1 (Lisbon 2011) and subsequently revised

at ABC2 (2013) and ABC3 (2015). In Germany, recommendations for metastatic breast cancer can be found in the evidence-based annually updated AGO guidelines.

Key words: MBC – interdisciplinary setting – network – ago-guideline – ABC conference

Literatur

1. Engel J, et al. Tumorregister München (TRM). Statistiken: Tumorspezifische Auswertungen, 2013, http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php
2. Harbeck N, Marschner N, Untch M, et al. Second International Consensus Conference on Advanced Breast Cancer (ABC2), Lisbon, 11/09/2013: The German Perspective. *Breast Care (Basel)* 2014; 9: 52–59.
3. Thomssen C, Augustin D, Ettl J, et al. ABC3 Consensus: Assessment by a German Group of Experts. *Breast Care (Basel)* 2016; 11: 61–70.
4. S3-Leitlinie Mammakarzinom. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Update 2012.
5. Harbeck N, Wuerstlein R. Optimal sequencing of anti-HER2 therapy throughout the continuum of HER2-positive breast cancer: evidence and clinical considerations. *Drugs* 2013; 73: 1665–1680.

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären, dass bei der Erstellung des Beitrags keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors bestanden.



Dr. Rachel Würstlein
Brustzentrum, Klinik und Poliklinik für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Universitätsklinikum
Marchioninistraße 15, 81377 München

rachel.wuerstlein@med.uni-muenchen.de